

血浆 CD64 和可溶性髓系细胞触发受体-1 在肺炎患儿中的诊断价值

仲美凤¹ 赵建美²

(1. 淮安市淮阴医院儿科, 江苏 淮安 223300; 2. 南通大学附属医院儿科, 江苏 南通 226001)

[摘要] **目的** 探讨血浆 CD64、可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 在肺炎患儿中的诊断价值。**方法** 选取 2014 年 8 月至 2015 年 10 月住院治疗的肺炎患儿 60 例, 根据临床表现、病原体培养和 X 线片结果, 分为细菌性肺炎组 ($n=25$)、病毒性肺炎组 ($n=17$) 和支原体肺炎组 ($n=18$); 另选取同期健康体检儿童 30 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验法 (ELISA) 检测各组儿童血浆 CD64 和 sTREM-1 浓度; 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血浆 CD64、sTREM-1 表达水平对肺炎的诊断价值。**结果** CD64、sTREM-1 在细菌性肺炎患儿中的表达水平均高于病毒性肺炎组、支原体肺炎组和健康对照组 ($P<0.05$)。CD64、sTREM-1 单独以及两种指标联合诊断细菌性肺炎的 ROC 曲线下面积分别为 0.878、0.805、0.956。CD64 在临界值为 641 pg/mL 时, 其对细菌性肺炎诊断的敏感度为 81.30%, 特异度为 92.32%; sTREM-1 在临界值为 1479 pg/mL 时, 其对细菌性肺炎诊断的敏感度为 78.65%, 特异度为 84.67%; 两项指标联合诊断细菌性肺炎的敏感度为 93.15%, 特异度为 91.54%。**结论** 血浆 CD64、sTREM-1 可作为儿童细菌性肺炎的诊断指标, 二者联合诊断细菌性肺炎的效果更佳。**[中国当代儿科杂志, 2016, 18(7): 599-602]**

[关键词] CD64; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 肺炎; 儿童

Diagnostic values of plasma CD64 and sTREM-1 for pediatric pneumonia

ZHONG Mei-Feng, ZHAO Jian-Mei. Department of Pediatrics, Huai'an Huaiyin Hospital, Huai'an, Jiangsu 223300, China (Zhao J-M, Email: 2687084388@qq.com)

Abstract: Objective To determine the diagnostic values of plasma CD64 and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in children with pneumonia. **Methods** Sixty children with pneumonia between August 2014 and October 2015 were classified into bacterial pneumonia group (25 cases), viral pneumonia group (17 cases), and Mycoplasma pneumonia group (18 cases) according to their clinical manifestations, pathogen cultures, and X-ray findings. Another 30 healthy children who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The concentrations of CD64 and sTREM-1 in blood samples were determined using ELISA. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic sensitivity and specificity of plasma CD64 and/or sTREM-1 for bacterial pneumonia. **Results** The expression of CD64 and sTREM-1 in the bacterial pneumonia group was significantly higher than that in the viral pneumonia, Mycoplasma pneumonia, and control groups ($P<0.05$). The areas under the ROC curves of CD64, sTREM-1, and a combination of the two markers for diagnosing bacterial pneumonia were 0.878, 0.805, and 0.956, respectively. The sensitivity and specificity of CD64 for diagnosing bacterial pneumonia were 81.30% and 92.32%, respectively, when the cut-off value was 641 pg/mL. The sensitivity and specificity of sTREM-1 for diagnosing bacterial pneumonia were 78.65% and 84.67%, respectively, when the cut-off value was 1479 pg/mL. The sensitivity and specificity of a combination of the two markers for diagnosing bacterial pneumonia were 93.15% and 91.54%, respectively. **Conclusions** Plasma CD64 and sTREM-1 can be used as markers for diagnosing pediatric bacterial pneumonia, and a combination of the two markers results in better diagnosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(7): 599-602]

Key words: CD64; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Pneumonia; Child

[收稿日期] 2016-03-17; **[接受日期]** 2016-05-11

[作者简介] 仲美凤, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 赵建美, 女, 主任医师。

肺炎是儿童常见的疾病之一，是引起儿童死亡的重要原因。儿童肺炎按照感染的病原体分类，可以分为病毒性肺炎、细菌性肺炎、支原体肺炎、衣原体肺炎、原虫性肺炎、真菌性肺炎等。肺炎的发病率高，住院时间长，治疗费用大，重症或有死亡风险的患者需要ICU监护；如果滥用抗生素不但过度治疗，而且容易产生耐药，危害患儿身体健康。因此，如何早期预测、明确诊断儿童肺炎成为一个亟待解决的问题。临床现有的一些常用指标比如白细胞、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血沉等对引起肺炎的具体微生物种类的鉴别缺乏足够的特异性。目前病原微生物培养是鉴别肺炎种类的最常用方法，但咽拭子培养容易受到咽部寄生菌的影响从而导致假阳性，而且微生物培养鉴别周期长，在鉴别报告发布前，难以对疾病进行病因学治疗。因此，找到一种敏感度和特异度较高的早期诊断方法并且能够鉴别小儿肺炎种类的方法显得较为重要。

本研究通过检测儿童血浆中CD64、可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expresses on myeloid cells-1, sTREM-1)的浓度，分析其在儿童肺炎诊断中的价值，以便在肺炎患儿患病的早期能明确诊断并予以及时治疗。

1 资料与方法

1.1 实验对象和分组

选取2014年8月至2015年10月我院儿科收治住院的肺炎患儿60例为研究对象，其中男36例，女24例，男女之比为1.5:1，平均年龄 6.0 ± 2.3 岁。所有患儿依据《诸福棠实用儿科学》进行诊断^[1]。根据患儿临床表现、病原体培养和X线片结果分为细菌性肺炎组($n=25$)、支原体肺炎组($n=17$)和病毒性肺炎组($n=18$)；另选取同期我院保健门诊体检的30例健康儿童作为健康对照组，其中男17例，女13例，男女之比为1.3:1，平均年龄 6.3 ± 2.2 岁，体格检查无异常，近1个月来无呼吸道感染史，无其他疾病导致呼吸中枢神经失调症状。各组间儿童的性别、年龄及病程比较差异无统计学意义，具有可比性。

1.2 标本采集及处理

患儿入院后即采用无菌负压抽取痰液法将吸

痰管经鼻腔插入7~8 cm达到咽部以下，诱导吸引取出大约1~2 mL左右的呼吸道分泌物移入无菌生理盐水试管中，保持无菌状态迅速送检：(1)呼吸道病毒检测：用直接免疫荧光法检测肺炎患儿鼻咽分泌物中的病毒；(2)细菌培养：采用血平板进行呼吸道分泌物培养；(3)支原体检测：酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定肺炎支原体IgM和IgG抗体。采集患儿入院24 h内空腹静脉血2.5 mL，30例健康儿童于体检时采集静脉血2.5 mL，注入柠檬酸钠抗凝离心管，摇匀，在4℃下3000转/min离心10 min，取上层血浆存于EP管中，-80℃保存，标本收集齐后统一采用ELISA法定量检测CD64、sTREM-1的浓度。

1.3 统计学分析

采用SPSS 15.0统计软件对数据进行统计学分析，计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较采用方差分析，组间两两比较采用SNK- q 检验；采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血浆CD64、sTREM-1水平对细菌性肺炎的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD64和sTREM-1在各组患儿血浆中的表达

细菌性肺炎组患儿血浆CD64和sTREM-1表达水平高于病毒性肺炎组、支原体肺炎组和健康对照组($P < 0.05$)；CD64和sTREM-1表达水平在支原体肺炎组、病毒性肺炎组、健康对照组组间两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 CD64和sTREM-1在各组患儿血浆中表达水平比较
($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	CD64	sTREM-1
健康对照组	30	481 $\pm$ 41	1247 $\pm$ 120
细菌性肺炎组	25	824 $\pm$ 80 ^a	1489 $\pm$ 140 ^a
病毒性肺炎组	17	494 $\pm$ 45 ^b	1278 $\pm$ 111 ^b
支原体肺炎组	18	450 $\pm$ 47 ^b	1256 $\pm$ 118 ^b
F 值		44.523	16.869
P 值		<0.05	<0.05

注：[sTREM-1]可溶性髓系细胞触发受体-1。a示与健康对照组比较， $P < 0.05$ ；b示与细菌性肺炎组比较， $P < 0.05$ 。

2.2 CD64 和 sTREM-1 用于诊断细菌性肺炎的 ROC 分析

以敏感度为纵坐标,以 1- 特异度为横坐标绘制 ROC 曲线图(图 1),计算曲线下面积(AUC),CD64、sTREM-1 单独以及两种指标联合诊断细菌性肺炎的 AUC 分别为 0.878、0.805、0.956。CD64 在临界值为 641 pg/mL 时,其对细菌性肺炎诊断的敏感度为 81.30%,特异度为 92.32%;sTREM-1 在临界值为 1479 pg/mL 时,其对细菌性肺炎诊断的敏感度为 78.65%,特异度为 84.67%;两项指标联合诊断细菌性肺炎的敏感度为 93.15%,特异度为 91.54%。见表 2。

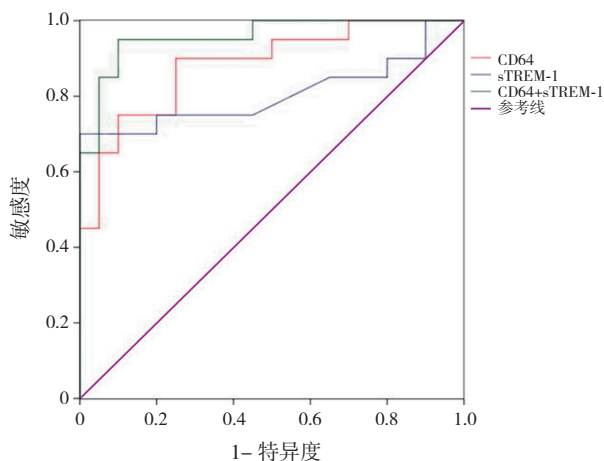


图 1 CD64 和 sTREM-1 诊断细菌性肺炎的 ROC 分析图

表 2 CD64 和 sTREM-1 单独以及联合诊断细菌性肺炎的性能比较

标志物	敏感度 (%)	特异度 (%)	临界值 (pg/mL)	AUC
CD64	81.30	92.32	641	0.878
sTREM-1	78.65	84.67	1479	0.805
CD64+sTREM-1	93.15	91.54	-	0.956

注: [sTREM-1] 可溶性髓系细胞触发受体-1; [AUC] 曲线下面积。

3 讨论

肺炎是儿童时期的常见病之一,主要是由细菌、病毒、支原体、衣原体等病原微生物引起的,其中病毒性肺炎、细菌性肺炎和支原体肺炎是儿童最常见的肺炎。在临床工作中发现各类儿童肺炎的临床表现极其相似,且病原微生物检测又很

耗时,由于缺少特异性指标,快速诊断往往依赖于临床经验。快速准确的判断患儿肺炎类型是治疗的关键,未早期诊断及治疗,将可能导致不良结局。因此寻找一种早期敏感性、特异性高的指标来鉴别诊断不同类型的肺炎显得尤其重要。

CD64 即 FcγRI,是免疫球蛋白 IgG 的 Fc 段受体,属免疫球蛋白超家族成员,是一个高亲和力的受体,是一种分子量为 72 kD 的跨膜糖蛋白,由位于人类第 1 号染色体长臂上的 3 个基因编码,由胞外部分、跨膜片段及胞浆尾 3 个基本结构构成,包含一个 55 kD 的核心蛋白,其表达受细胞因子的调节,可以通过细胞吞噬作用、细胞毒作用和免疫清除作用实现对多种病原微生物的清除,起到了连接体液免疫和细胞免疫桥梁的作用。CD64 分子在单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和中性粒细胞等抗原递呈细胞的表面表达,正常细胞表面仅表达少量 CD64,感染时 CD64 的高表达与中性粒细胞功能的激活,特别是呼吸爆发增强呈明显相关性^[2]。当受到细菌细胞壁的脂多糖(LPS)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、干扰素-γ(IFN-γ)等多种炎症因子刺激时,可使 CD64 在中性粒细胞的表面大量表达^[3]。细菌感染时中性粒细胞 CD64 的表达在 4~6 h 内就会增高,CD64 具有使细胞外信号传到细胞内的信号传导作用,最终使细胞活化,吞噬并消灭病菌^[4]。Lynema 等^[5]的研究表明 CD64 对诊断儿童感染性疾病敏感性较高。国内外相关研究表明,CD64 百分比在小儿细菌性肺炎组的表达明显高于病毒性肺炎组和支原体肺炎组,而支原体和病毒性肺炎组与健康对照组相比无明显差异^[6-7]。蔡群等^[8]指出 CD64 的表达升高在细菌性感染中具有很高的特异性,从而有助于我们进一步鉴别诊断细菌性和病毒性肺炎。CD64 是诊断临床感染和早期新生儿肺炎的敏感指标,并可以用来指导新生儿医生判断是否用抗生素予以抗炎治疗^[9]。

TREM-1 是一个与机体炎症反应发生发展密切相关的免疫分子,是一种表达在细胞表面的跨膜糖蛋白,可选择性表达于血液中粒细胞和单核细胞,促进炎症因子如 IL-8、肿瘤坏死因子、单核细胞趋化蛋白-1 等的分泌,触发和放大单核细胞中的炎症反应。sTREM-1 是一种缺乏跨膜结构域的相对分子质量为 30 000 的分泌型蛋白,是

TREM-1的可溶性形式,随着膜结合蛋白TREM-1的表达增加,更多的sTREM-1可从细胞中分泌释放出来^[10]。Hommes等^[11]的研究表明,sTREM-1是参与机体内源性免疫保护机制的重要因子之一,能够增强细菌性肺炎巨噬细胞的免疫反应。在感染的起始阶段,中性粒细胞的sTREM-1放大炎症反应信号,能够增加机体局部及整体的炎症因子,sTREM-1同时能够促使中性粒细胞在肺部炎症组织的迁移^[12-13]。由于sTREM-1可存在于体液中,相对能够较为简便的检测,在众多的感染性疾病患者血浆中均升高,血浆中的浓度能够反映机体感染的严重程度,而且出现时间早,半衰期短,与体内的感染同步,更加能够反映机体的真实病情。目前已被用于脓毒血症、呼吸机相关肺炎、细菌性脑膜炎、炎性胸腔积液等感染性疾病的诊断。在脓毒症的诊断研究中,sTREM-1较CRP和前降钙素(PCT)具有更强的敏感性和特异性^[14-15],有望成为诊断感染性疾病的新指标。sTREM-1表达水平对全身炎症反应综合征和脓毒血症之间的鉴别具有重要意义,高水平的sTREM-1对脓毒症的诊断敏感性达96%,特异性达89%^[16]。高水平的sTREM-1能够进一步支持感染性肺炎的诊断,而且sTREM-1的明显升高可能提示重症感染的存在。

本研究表明,CD64对细菌性肺炎诊断的敏感度为81.30%,特异度为92.32%;sTREM-1对细菌性肺炎诊断的敏感度为78.65%,特异度为84.67%;两项指标联合诊断细菌性肺炎的敏感度为93.15%,特异度为91.54%。CD64、sTREM-1在细菌性肺炎中表达较其他肺炎类型均升高,可鉴别诊断细菌性肺炎。

综上所述,肺炎主要由各种病原菌感染导致,严重威胁到儿童的健康。通过及时合理的诊断和治疗,能够有效减少并发症发生率,从而降低患儿的病死率。本研究发现CD64、sTREM-1可作为儿童细菌性肺炎的鉴别诊断指标,二者联合诊断细菌性肺炎的效果更佳;但在病毒性肺炎及支原体肺炎中是否能找到敏感性、特异性高的血清学标志物本研究暂未能进一步论证。深入探讨相关血清学标志物的变化规律,联合其中的几个指标将能进一步增加诊断的敏感度和特异度,有益于早期预防、早期诊断、早期鉴别、早期治疗儿童肺炎,具有重要的临床意义。

[参考文献]

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2015:1262-1282.
- [2] Davis BH, Bigelow NC. Comparison of neutrophil CD64 expression, manual myeloid immaturity counts, and automated hematology analyzer flags as indicators of infection or sepsis[J]. Lab Hematol, 2005, 11(2): 137-147.
- [3] de Haas M. IgG-Fc receptors and the clinical relevance of their polymorphisms[J]. Wien Klin Wochenschr, 2001, 113(20-21): 825-831.
- [4] Wagner C, Deppisch R, Deneffle B, et al. Expression patterns of the lipopolysaccharide receptor CD14, and the Fcγ receptors CD16 and CD64 on polymorphonuclear neutrophils: data from patients with severe bacterial infections and lipopolysaccharide-exposed cells[J]. Shock, 2003, 19(1): 5-12.
- [5] Lynema S, Marmer D, Hall ES, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker of sepsis: impact on neonatal care[J]. Am J Perinatol, 2015, 32(4): 331-336.
- [6] Allen E, Bakke AC, Purtzer MZ, et al. Neutrophil CD64 expression: distinguishing acute inflammatory autoimmune disease from systemic infections[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6): 522-525.
- [7] 江永青,胡志坚,荀春华. CD64和CRP联合检测对小儿肺炎早期诊断的价值[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(3): 304-306.
- [8] 蔡群,徐美玉. 中性粒细胞CD64在儿童社区获得性肺炎诊断中的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(11): 819-822.
- [9] Ng PC, Li G, Chui KM, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection[J]. Pediatr Res, 2004, 56(5): 796-803.
- [10] 王晓华,赵建美. 髓系细胞触发受体-1在疾病中的研究进展[J]. 南通大学学报(医学版), 2012, 32(3): 217-220.
- [11] Hommes TJ, Hoogendijk AJ, Dessing MC, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) improves host defence in pneumococcal pneumonia[J]. J Pathol, 2014, 233(4): 357-367.
- [12] Klesney-Tait J, Keck K, Li X, et al. Trans epithelial migration of neutrophils into the lung requires TREM-1[J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 138-149.
- [13] Li J, Birkenheuer AJ, Marr HS, et al. Expression and function of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) on canine neutrophils[J]. Dev Comp Immunol, 2011, 35(8): 872-880.
- [14] Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis[J]. Crit Care Med, 2005, 33(4): 792-796.
- [15] Gibot S. Clinical review: role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 during sepsis[J]. Crit Care, 2005, 9(5): 485-489.
- [16] 赵建美,毕研龙. 髓系细胞触发受体-1研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2012, 39(2): 191-195.

(本文编辑:万静)